



Was gibt es Neues in der Neuroonkologie

Wick, W ; Roth, P ; Wick, A ; Weller, M

Abstract: Wegweisende, häufig von Neurologen koordinierte Studien erlauben einen vorsichtig optimistischen Ausblick auf die Entwicklung der Neuroonkologie. Erkenntnisse wurden dabei im Bereich der anaplastischen Gliome, der primären ZNS-Lymphome sowie der Hirnmetastasen durch die Beantwortung von Therapieoptimierungsfragen zur Rolle der Radiotherapie gewonnen. Weitere Neuerungen betreffen die gemeinsam mit den Neuropathologen verfolgte Einführung molekularer Faktoren in die Entwicklung von Studien bei anaplastischen Gliomen und Glioblastomen und in die Klassifikation der Hirntumoren. Diese Fortschritte wurde durch die Durchführung kontrollierter Studien und die konsequente molekulare Auswertung von Tumorgewebe erzielt. Im Gegensatz dazu hinterlassen viele vermeintlich innovative, aber unkontrollierte und wegen fehlenden Biobankings auch nicht nachhaltig angelegte Studien mehr Fragen als Antworten, sowie ein Strohfeuer anstelle rationaler akademischer Therapieentwicklung. Zusammenfassend wurde dadurch Fortschritt erzielt, dass grundsätzliche Studienfragen gestellt und nicht nur Substanzen getestet wurden. Die relevanten Studien sind kontrolliert und beinhalten verpflichtende zentrale Strukturen wie eine Referenzpathologie, -radiologie und Gewebebanken. **ABSTRACT:** Several clinical trials that were mainly coordinated by neurologists allow a careful but optimistic view on the future of neurooncology. New insights have been gained particularly in anaplastic glioma, primary CNS lymphoma as well as brain metastases by answering the basic question about the optimal place for radiotherapy in the treatment of these diseases. Another important development concerns the introduction of molecular factors into the inclusion criteria of clinical trials as well as possibly into the so far merely histopathological WHO classification of brain tumours. These advances are attributed to the conduct of controlled trials and systematic evaluation of tumour tissue for molecular parameters. In contrast, many seemingly innovative but uncontrolled trials produce more questions than answers and are regarded as short-lived opportunities rather than a rational academic drug development. The lack of biobanking in most of these trials will also not allow future insights with increasing knowledge about the molecular pathology of the disease. Hence, important lessons learned in neurooncology are to dare to pose real questions rather than to merely test compounds, to appreciate the value of controls and the to accept the necessity of central structures, including, but not limited to central pathology, radiology and biobanking.

DOI: <https://doi.org/10.1055/s-0030-1265968>

Other titles: What is new in Neurooncology?

Posted at the Zurich Open Repository and Archive, University of Zurich

ZORA URL: <https://doi.org/10.5167/uzh-43791>

Journal Article

Accepted Version

Originally published at:

Wick, W; Roth, P; Wick, A; Weller, M (2010). Was gibt es Neues in der Neuroonkologie. Aktuelle Neurologie, 37(9):454-460.
DOI: <https://doi.org/10.1055/s-0030-1265968>

Was gibt es Neues: Neuroonkologie

What is new in Neurooncology?

Wolfgang Wick¹, Patrick Roth², Antje Wick¹ und Michael Weller²

¹Neurologische Klinik & Nationales Zentrum für Tumorerkrankungen, Abteilung
Neuroonkologie, Universitätsklinikum Heidelberg

²Klinik für Neurologie, UniversitätsSpital Zürich, Schweiz

Korrespondenz an:

Prof. Dr. med. Wolfgang Wick
Abteilung Neuroonkologie, Neurologische Klinik & Nationales Zentrum für
Tumorerkrankungen
Universitätsklinik Heidelberg
Im Neuenheimer Feld 400
D-69120 Heidelberg
Tel.: +49-6221/56 7075
Fax: +49-6221/56 7554
E-mail: wolfgang.wick@med.uni-heidelberg.de

Zusammenfassung

Wegweisende, häufig von Neurologen koordinierte Studien erlauben einen vorsichtig optimistischen Ausblick auf die Entwicklung der Neuroonkologie. Erkenntnisse wurden dabei im Bereich der anaplastischen Gliome, der primären ZNS-Lymphome sowie der Hirnmetastasen durch die Beantwortung von Therapieoptimierungsfragen zur Rolle der Radiotherapie gewonnen. Weitere Neuerungen betreffen die gemeinsam mit den Neuropathologen verfolgte Einführung molekularer Faktoren in die Entwicklung von Studien bei anaplastischen Gliomen und Glioblastomen und in die Klassifikation der Hirntumoren. Diese Fortschritte wurde durch die Durchführung kontrollierter Studien und die konsequente molekulare Auswertung von Tumorgeweben erzielt. Im Gegensatz dazu hinterlassen viele vermeintlich innovative, aber unkontrollierte und wegen fehlenden *Biobankings* auch nicht nachhaltig angelegte Studien mehr Fragen als Antworten, sowie ein Strohfeuer anstelle rationaler akademischer Therapieentwicklung. Zusammenfassend wurde dadurch Fortschritt erzielt, dass grundsätzliche Studienfragen gestellt und nicht nur Substanzen getestet wurden. Die relevanten Studien sind kontrolliert und beinhalten verpflichtende zentrale Strukturen wie eine Referenzpathologie, -radiologie und Gewebebanken.

Stichworte

Anaplastische Gliome, Glioblastome, Hirnmetastasen, IDH-1, MGMT, Primäre ZNS-Lymphome, 1p/19q

Summary

Several clinical trials that are mainly coordinated by Neurologists allow a careful optimistic view on the future of Neurooncology. New insights have been gained particularly in anaplastic glioma, primary CNS lymphoma as well as brain metastases by answering basic question on the optimal place for radiotherapy in the treatment of these diseases. Another important development concerns the introduction of molecular factors into the inclusion criteria of clinical trials as well as possibly into the so far merely histopathological WHO classification of brain tumors. These advances are attributed to the conduct of controlled trials and systematic evaluation of tumor tissue for molecular parameters. In contrast, many seemingly innovative but uncontrolled trials produce more questions than answers and are regarded as short-lived opportunities rather than rationale academic drug development. The lack of biobanking in most of these trials will also not allow future insights with increasing knowledge on the molecular pathology on the disease. Hence, important lessons learned in neurooncology are to dare asking real questions rather than merely testing compounds, the value of controls and the necessity of central structures, including but not limited to central pathology, radiology and biobanking.

Key words

Anaplastic glioma, glioblastoma, brain metastases, IDH-1, MGMT, primary CNS lymphoma, 1p/19 codeletion

Einführung

Diese Übersicht behandelt die größeren Entitäten der adulten Neuroonkologie, da in den letzten beiden Jahren mehrere, relativ zur Inzidenz große Studien relevante Fragen gestellt und beantwortet haben. Der Schwerpunkt liegt auf den hochgradigen (WHO Grad III und IV) Gliomen, den primären ZNS-Lymphomen (PZNSL) sowie den Hirnmetastasen. Abschließend werden neben einem Ausblick auch Eckpunkte für die weitere erfolgreiche Entwicklung in der Neuroonkologie diskutiert.

Was sind die aktuellen Themen und Fragen:

- 1) Lassen sich alle anaplastischen Gliome primär mit einer Chemotherapie behandeln oder muss eine Radiotherapie eingesetzt werden? Eine ähnliche auf die intensivierte Temozolomidtherapie im Wochenwechsel fokussierte Frage wurde für die Gruppe der älteren Patienten mit anaplastischen Astrozytomen und Glioblastomen gestellt.
- 2) Bei den PZNSL wurde der Stellenwert der Ganzhirnstrahlentherapie nach erfolgreicher Chemotherapie untersucht. Die PCNSL-SG1-Studie hat untersucht, ob das Gesamtüberleben von Patienten mit PZNSL mit einem kompletten Ansprechen auf eine Chemotherapie mit Methotrexat bzw. Methotrexat plus Ifosfamid durch eine konsolidierende Ganzhirnstrahlentherapie verbessert wird. In ähnlicher Form hat die *European Organization for Research and Treatment of Cancer* wissen wollen, ob das Überleben in einem ordentlichen Funktionszustand durch eine Ganzhirnstrahlentherapie nach lokaler Behandlung von ein bis drei Hirnmetastasen verbessert wird.
- 3) Die Entwicklung neuer, vor allem prognostischer Faktoren soll nicht nur eine bessere Klassifizierung von Hirntumoren erlauben, sondern hier als Ausblick dargestellt auch Studienkollektive definieren und so die Frage der Relevanz erster „massgeschneiderter“ Therapiekonzepte beantworten. Konkret wird zurzeit in

transatlantischen Studien der Einschluss für anaplastische Gliome nach der 1p/19q Ko-Deletion durchgeführt. In ähnlicher Weise werden aktuell Patienten mit Glioblastom entsprechend dem Vorhandensein der Hypermethylierung des Promotors der O6-Methyl-Guanyl-Methyl-Transferase (MGMT) in getrennten Studien behandelt. Letztendlich sollen diese Studien für Patienten mit hypermethyliertem MGMT-Promotor Fragen nach dem Nutzen zusätzlicher Systemtherapie zum Standard aus Temozolomid und Radiotherapie beantworten, während komplementäre Konzepte versuchen im experimentellen Arm Temozolomid durch nicht MGMT-abhängig wirkende, ebenfalls radiosensibilisierende Substanzen zu ersetzen.

Teilhirnstrahlentherapie: wann und wer? – Der *one fits all*-Ansatz ist überholt

Ungefähr 6-10% aller neu diagnostizierten primären Hirntumoren bei Erwachsenen sind anaplastische Gliome des WHO-Grads III (www.cbtrus.org). Die WHO-Klassifikation unterscheidet anhand morphologischer Merkmale anaplastische Astrozytome (AA), anaplastische Oligoastrozytome (AOA) oder anaplastische Oligodendrogliome (AO) [1]. Die Ergebnisse dreier grosser randomisierter Studien, EORTC 26951 [2-4], RTOG 94-02 [5] und NOA-04 [6] zeigen zusammengenommen, dass alleinige Strahlentherapie oder alleinige Chemotherapie mit Alkylanzien als Standard in der Primärtherapie gelten sollten und dass der Stellenwert einer kombinierten Radiochemotherapie in der Primärtherapie nicht gesichert ist, sondern Gegenstand zukünftiger Studien sein sollte.

Die RTOG 94-02- und die EORTC 26951- Studien zeigten durch Gabe von Procarbazin, CCNU und Vincristin (PCV) vor oder nach der Radiotherapie eine Verbesserung des progressionsfreien Überlebens ohne Einfluss auf das Gesamtüberleben. Das verbesserte Zwischenresultat wurde in beiden Studien auf Kosten einer erheblichen Hämatotoxizität durch die PCV-Chemotherapie erreicht [3,5]. In der NOA-04-Studie wurde die Sequenz einer Radio- oder Chemotherapie mit PCV oder dem zu Beginn der Studie neu zur Verfügung stehenden Temozolomid untersucht. Die NOA sah aufgrund der bis zum Ende der 90er Jahre zur Verfügung stehenden Resultate der Kombinationstherapien keinen Anlass, anaplastische Gliome mit einer Kombinationstherapie zu behandeln. Wegen der differenziellen Toxizität und individuellen Belastung der einzelnen Therapie und aus Interesse, nicht nur oligodendrogliale Tumoren, sondern alle anaplastischen Gliome in einer Studie zu untersuchen, wurden 318 Patienten in 5 ½ Jahren randomisiert und behandelt. Die primäre Therapie mit Bestrahlung oder der Chemotherapie und die nachfolgende

Rezidivtherapie erzielten vergleichbare Resultate und diese auf einer einheitlichen Referenzpathologie basierende Studie zeigte eine prognostische Äquivalenz anaplastischer Oligodendrogliome und Oligoastrozytome. Die grundsätzliche prognostische Bedeutung der oligodendroglialen Komponente wurde jedoch bestätigt. Auch im progressionsfreien Überleben waren die Radio- oder Chemotherapie (PCV oder Temozolomid) gleichwertig. Da das Gesamtüberleben der NOA-04-Studie mit etwa 7 Jahren deutlich besser war als das der internationalen Vergleichsstudien, besteht auch retrospektiv kein Anlass zu der Annahme, dass Patienten in Deutschland untertherapiert wurden; im Gegenteil sind die auch klinisch herausragenden Ergebnisse dieser Studie ein positives Indiz für die Versorgung neuroonkologischer Patienten an deutschen Zentren (Tabelle 1 und [6] und Abb. 4a). In der NOA-08 Studie wurde versucht, das erfolgreiche Konzept der NOA-04 Studie auf ältere Patienten (>65 Jahre) zu übertragen. Im Gegensatz zu den anaplastischen Gliomen stellen Grad III und IV Gliome bei Menschen > 65 Jahre mit etwa 40% eine große Gruppe der Patienten dar (www.cbtrus.org). Das mediane Überleben liegt in dieser Gruppe nur im Bereich weniger Monate. Eine Teilhirn-Radiotherapie ist der Therapiestandard und in einer kontrollierten Studie der *Association Des Neuro-Oncologues D'expression Francaise* (ANOCEF) der besten supportiven Behandlung sowohl im Blick auf das progressionsfreie als auch das Gesamtüberleben überlegen [7]. Der Nutzen von Operation und Radiotherapie ist dennoch nicht groß. Beide Therapie weisen zudem deutlich mehr unerwünschte Effekte auf als bei jüngeren Patienten [8]. Mit der Verfügbarkeit einer mutmaßlich besser verträglichen medikamentösen Alternative, dem Alkylanz Temozolomid, hat sich sowohl der therapeutische Nihilismus angesichts älterer Patienten reduziert [9] als auch die Option ergeben, eine vergleichende Studien zwischen der Teilhirnstrahlentherapie

und einer Temozolomidtherapie durchzuführen. Die verfügbaren Daten sprechen dafür, dass die meisten älteren Patienten nicht für eine reguläre Radiochemotherapie mit Temozolomid geeignet sind.

In der NOA-08/Methusalem Studie der Neuroonkologischen Arbeitsgemeinschaft der Deutschen Krebsgesellschaft wurde die postoperative Standardtherapie (54-60 Gy Gehirnhirnstahlentherapie) bei Patienten > 65 Jahre und gutem Funktionszustand (Karnofsky Performance Index \geq 60) mit einer alleinigen Temozolomidtherapie verglichen. In der NOA-08 Studie sollte Temozolomid im Wochenwechsel (*one week on one week off*) eingesetzt werden, da dies ein zum Studienstart sicheres und gegenüber dem nicht dosisintensivierten Schema mutmaßlich effektiveres Temozolomidschema darstellte [10,11] (Abb. 4b).

Unerwartet wurde das Studienziel der Nicht-Unterlegenheit der Temozolomidtherapie verfehlt. Es zeigte sich, dass die postoperative Radiotherapie zu einem medianen Überleben von 9,76 Monaten beitrug, wohingegen die postoperative Temozolomidtherapie im Wochenwechsel ein zwar gegenüber verfügbaren Daten beachtliches aber dennoch nicht gleiches Ergebnis von 8,16 Monaten erbrachte (Tabelle 2). Ebenfalls entgegen der Hypothese zeigten sich im experimentellen Arm vermehrt unerwünschte Ereignisse, so dass selbst Äquieffektivität vorausgesetzt, die Verträglichkeit der primären Radiotherapie besser ist [12]. Eine zeitgleich präsentierte, kleinere 3-armige Studie legt wie schon eine randomisierte Phase II Studie in Kanada [13] den Schluss nahe, dass eine biologisch ähnlich effektive hypofraktionierte und dadurch kürzere Radiotherapie der konventionellen Radiotherapie bei älteren Patienten gleichwertig ist [14]. Zusammenfassend können Patienten < 65 Jahre mit anaplastischen Gliomen mit einer postoperativen Chemo- oder Strahlentherapie behandelt werden, wohingegen Patienten mit anaplastischen

Gliomen oder Glioblastomen > 65 Jahre postoperativ primär radiotherapiert werden sollten.

Ganzhirnbestrahlung bei PZNSL oder Hirnmetastasen – Wir nähern uns den Fragen der Vergangenheit

PZNSL gehören zu den seltenen Gehirntumoren, sie machen etwa 3% aller primären intrakraniellen Neubildungen aus; das mediane Erkrankungsalter liegt zwischen 60 und 65 Jahren. Die Strahlentherapie war bis Anfang der 90er Jahre eine Hauptsäule der Primärtherapie des PZNSL. Die einzige prospektive einarmige Phase II-Studie zur Bestrahlung von immunkompetenten Patienten mit PZNSL [15] zeigte bei 41 Patienten mit einer fraktionierten Ganzhirnbestrahlung mit 40 Gy und einen fokalen „Boost“ auf die Tumorregion von 20 Gy eine Ansprechrate von 80% und ein Gesamtüberleben von 12,2 Monaten. Trotz etwas besserer Daten im Vergleich zur früheren Serie in den 90er Jahren [16] ist die Wirkung der alleinigen Radiotherapie begrenzt. Derzeit wird sie außerhalb und innerhalb verschiedener Studienprotokolle in der Primärtherapie mit einer Chemotherapie kombiniert oder als Rezidivbehandlung nach der Chemotherapie eingesetzt. Komplexere Protokolle wurden von der RTOG bei 102 Patienten mit 45 Gy und in einer zweiten Phase wegen Neurotoxizität unter diesem Regime mit 36 Gy nach kompletter Remission unter Chemotherapie mit einem medianen Überleben von 37 Monaten (RTOG 93-10, [17]) evaluiert. Die EORTC erzielte bei 52 Patienten mit 40 Gy ein medianes Überleben von 46 Monaten (EORTC 20962, [18]). Weil der Stellenwert einer Strahlentherapie in der Primärtherapie unklar war, wurde die deutsche G-PCNSL-Studie durchgeführt, in welcher der Wert einer konsolidierenden Strahlentherapie nach erfolgreicher MTX-basierter Chemotherapie hinsichtlich des Gesamtüberlebens

evaluiert wurde (Abb. 4c). In dieser Studie waren weder das progressionsfreie noch das Gesamtüberleben signifikant durch die konsolidierende Radiotherapie des Ganzhirns nach kompletter Remission unter einer Hochdosis-Methotrexat (HD-MTX) oder HD-MTX/Ifosfamid Therapie beeinflusst. Auch der Trend zu einem besseren progressionsfreien Überleben durch die frühzeitige Radiotherapie wurde durch den mutmaßlichen Effekt der Ganzhirnradiotherapie im Rezidiv hinsichtlich des Gesamtüberlebens nivelliert (Tabelle 3 und [19]). Warum aktuell erneut Studien zur Beantwortung dieser Frage aufgelegt bzw. durchgeführt werden, bleibt unklar. Es ist nicht zu erwarten, dass eine differentielle Induktionschemotherapie nach einer kompletten Remission die Wirkung der Ganzhirnstrahlentherapie moduliert.

Eine ganz ähnliche Frage stellte die EORTC 22952/26001 Studie. Bei 1-3 lokal (chirurgisch oder radiotherapeutisch) behandelten Metastasen eines absehbar stabilen extrazerebralen Karzinoms wurde der Effekt der Ganzhirnradiotherapie auf die Zeit bis zur Verschlechterung des Funktionsstatus (WHO Performance Status (WHO PFS) 0-2 zu WHO PFS >2) untersucht. Die Ergebnisse sind nominell ebenfalls klar. Es wird trotz eines positiven Effekts auf das erneute Auftreten oder die Progression von/der Hirnmetastasen kein Effekt auf den primären Studienendpunkt oder das Überleben erzielt. Unerwartet war die Reduktion der zerebralen Metastasierung nicht mit einer messbaren Verbesserung der Lebensqualität oder der neurologischen Funktion verbunden [20]. Das Studienergebnis ist weniger klar als das Resultat der Lymphomstudie, weil sowohl der Endpunkt (Funktion *versus* Überleben) als auch das Studienkollektiv (multiple Primärtumoren *versus* eine Entität) weniger gut definiert sind. Untersuchungen zu Hirnmetastasen studieren ein Symptom einer Erkrankung und nicht die Erkrankung.

Molekulare Klassifikatoren in der Neuroonkologie – noch lange kein Abschied, aber eine Entwicklung der Morphologie-basierten WHO-Klassifikation

Mit 1p/19-Kodeletion, *MGMT*-Promoter-Methylierung und Mutationen der Isozitatdehydrogenase 1 und 2 (IDH1/2) stehen molekulare Merkmale zur Verfügung, die zusätzlich zum Nachweis der oligodendroglialen Komponente eine günstige Prognose voraussagen und deshalb zukünftig zur Stratifizierung für klinische Studien und zur Risikoabschätzung im Einzelfall genutzt werden können [6].

Die 1p/19q-Kodeletion ist das Ergebnis einer unbalancierten Translokation t(1;19)(q10;p10), die zum Verlust eines „Hybridchromosoms“ und dadurch Verlust der Heterozygotie (LOH) führt [21,22]. Sie ist mit oligodendroglialer Histologie assoziiert und kennzeichnet Patienten mit anaplastischen Gliomen, die besser auf Strahlentherapie und Chemotherapie ansprechen [3,5]. Nur operativ behandelte Patienten mit niedriggradigen 1p/19q-kodeletierten Gliomen zeigten nur dann ein besseres progressionsfreies Überleben, wenn zusätzlich eine genotoxische Therapie erfolgte [23].

Die *MGMT*-Gen-Promotor-Methylierung ist der stärkste prognostische Faktor für Patienten mit neu diagnostiziertem Glioblastom. Bei anaplastischen Gliomen hingegen ist *MGMT* ausschließlich prognostisch unabhängig davon, ob die Patienten radiotherapiert oder chemotherapiert wurden. Es gibt Hinweise dafür, dass die starke Korrelation der *MGMT*-Promotor-Methylierung mit einer 1p/19q-Ko-Deletion [4,6] und auch mit einer IDH-Mutation, welche ein bekannter günstiger Faktor bei anaplastischen Gliomen ist, eine von den Glioblastomen abweichende epigenetische Deregulierung von *MGMT* in anaplastischen Gliomen zeigt [24]. Bei anaplastischen Gliomen könnte die *MGMT*-Promotormethylierung jenseits der Chemosensitivität relevant sein. Hier wird ein distinktes molekulares Profil vermutet [25]. Gegenwärtig

laufende Forschungsarbeiten versuchen, Kandidatengene innerhalb des Subtyps der Tumoren mit methyliertem *MGMT* gegenüber den Tumoren mit nicht-methylierten *MGMT* zu identifizieren.

In der NOA-04-Studie wurde erstmals *IDH1* als neues prognostisches Molekül im Kontext einer prospektiven klinischen Studie untersucht [6]. In dieser Studie wurde außerdem eine Risikofaktorhierarchie aufgestellt. Diese zeigte, dass die *IDH1*-Mutation wichtiger als der *MGMT*-Status und die Histologie war, so dass reine anaplastische Astrozytome mit *IDH1*-Mutation die gleiche Prognose hatten wie anaplastische oligodendrogliale Tumore mit *IDH1*-Mutation. Zudem hatten anaplastische astrozytäre Tumoren mit dieser Mutation eine deutlich bessere Prognose als oligodendrogliale Tumoren ohne die *IDH1*-Mutation. Daher erscheint es aus heutiger Sicht für den Kliniker und den Neuropathologen besonders relevant zu sein, zur Abschätzung der Prognose neben dem WHO-Grad vor allem den *IDH1*-Mutationsstatus zu kennen.

In einer aktuellen Untersuchung wird gezeigt, dass die *IDH1*-Mutation mit einem Gliom-CpG-Insel-Methylierungsphänotyp (*glioma-CpG island methylator phenotype*, G-CIMP), der bei WHO Grad II und III Gliomen häufiger ist, als bei Glioblastomen, verbunden ist [24]. Durch diese Daten in Verbindung mit den Informationen zur Korrelation zwischen *MGMT*-Status und 1p/19q-Ko-Deletion [4,6] entsteht eine Verbindung zwischen den wichtigsten bisher bekannten molekularen Markern, sowie eine mögliche gemeinsame Regulierungsgrundlage. Eine aktuelle Arbeit des Deutschen Gliomverbunds in Zusammenarbeit mit der Studiengruppe der NOA-04 Studie schlägt eine *IDH*-Mutations-basierte Ergänzung der Klassifizierung der Hirntumoren vor. Anaplastische Gliome mit Wildtyp-*IDH1* haben eine schlechtere Prognose als Glioblastome mit *IDH1*-Mutation. Außerdem hat der *MGMT*-Status in

jeder der Subgruppen eine prognostische Bedeutung, deren Effektstärke in zukünftigen Analysen bestimmt werden sollte (Abbildung 1 und [25]). Außerdem gibt es Hinweise dafür, dass der prognostische Einfluss des Alters zum Teil durch den IDH-Mutationsstatus erklärt wird. Während jüngere Patienten mit anaplastischen Gliomen in >60% IDH1-mutierte Tumoren haben, zeigen ältere Patienten diese Veränderung kaum noch. Die weiteren Analysen der NOA-08 Studie werden zeigen, ob neben der Dichotomie bei Gliomen im Kindes- versus Erwachsenenalter auch eine biologisch separate Gruppe bei älteren Patienten existiert.

Was erwarten wir von den nach 1p/19q Ko-Deletion oder MGMT-Status separierten Studien?

In einer korrelativen Studie zur EORTC 26951-Studie wurde die 1p/19q-Kodeletion vor allem bei reinen Oligodendrogliomen diagnostiziert und war mit einem Wachstum im Frontallappen assoziiert. In der multivariaten Analyse war sie der stärkste positive prognostische Marker. In dieser Studie wurden jedoch *MGMT* und *IDH1* erst in späteren Analysen hinzugefügt. Heute weiß man, dass die 1p/19q-Kodeletion als unbalancierte Translokation von 19p nach 1q [21,22] stattfindet und prognostisch und allgemein prädiktiv für Ansprechen auf genotoxische Therapie einschließlich Radiotherapie ist. Sie hilft jedoch nicht bei der Auswahl der Therapie. Die 1p/19q-Kodeletion wird aktuell als Eingangskriterium für Studien bei anaplastischen Gliomen verwendet (www.eortc.be und Abbildung 2).

Während die *MGMT*-Gen-Promotor-Methylierung der stärkste prognostische Faktor für Patienten mit neu diagnostiziertem Glioblastom ist, ist ihre Bedeutung als prädiktiver Marker für das Ansprechen auf alkylierende Chemotherapien durch die Ergebnisse der NOA-04- und der EORTC 26951-Studie zumindest in Frage gestellt.

Bei diesen Tumoren ist *MGMT* ausschließlich prognostisch unabhängig davon, ob die Patienten radiotherapiert oder chemotherapiert wurden. Es gibt Hinweise dafür, dass die starke Korrelation der *MGMT*-Promotor-Methylierung mit einer 1p/19q-Ko-Deletion [4,6], welche ein bekannter günstiger Faktor bei anaplastischen Gliomen ist, eine von den Glioblastomen abweichende epigenetische Deregulierung von *MGMT* in anaplastischen Gliomen zeigt.

Die Standardtherapie für Glioblastome besteht in einer Radio-Chemo-Therapie mit begleitendem und nachfolgendem Temozolomid, die zu einem Ansteigen des 2-Jahres-Überlebens von 10 auf 27 % geführt hat [26,27]. In einer retrospektiven wissenschaftlichen Begleituntersuchung zu der EORTC 26981-Studie haben Hegi et al. gezeigt, dass fast ausschließlich Patienten mit einer Hypermethylierung des Promotors der O6-Methyl-Guanly-Methyl-Transferase von einer Therapie mit Temozolomid profitieren [28]. Diese Vermutung wird in weiteren Arbeiten, die intensivere Protokolle mit alkylierender Therapie einsetzen bestätigt [29-31]. Eine aktuelle Strategie, differenzielle Studienkonzepte für Patienten mit methyliertem bzw. nicht-methyliertem *MGMT*-Promotor zu entwickeln, wird aktuell in der CENTRIC-Studie (EORTC 26072) mit dem $\alpha_v\beta_3$ -Inhibitor, Cilengitide, sowie in der EORTC 26082/22083 Studie mit dem Inhibitor des *mammalian target of rapamycin* (mTOR), Temsirolimus (CCI-779, Torisel®) bei neu diagnostiziertem Glioblastom verfolgt. Die EORTC wird in der Studie 26082 die Effektivität der mTOR-Inhibition mit Temsirolimus in Kombination mit der Strahlentherapie gegenüber der Radio-Chemo-Therapie mit Temozolomid bei Patienten mit nicht-methyliertem *MGMT*-Promotor untersuchen (Konzept: Abbildung 3).

Zusammenfassung

Nach den Ergebnissen der NOA-04 Studie können alle anaplastischen Gliome postoperativ radio- oder chemotherapiert werden. Chemotherapeutisch hat Temozolomid einen Verträglichkeitsvorteil gegenüber der Kombination aus Procarbazin und CCNU (Lomustin) (PC) und Vincristin, wobei Vincristin wegen mutmasslicher Wirkungslosigkeit bei anaplastischen Gliomen nicht mehr gegeben werden sollte. Die nächsten Schritte beinhalten die weitere Entschlüsselung der molekularen Details dieser Erkrankung und die Untersuchung der Rolle von die Radiotherapie begleitendem oder adjuvanem Temozolomid (Abb. 2). Ältere Patienten > 65 Jahre mit anaplastischen Astrozytomen oder Glioblastomen hingegen sollten eine postoperative Radiotherapie erhalten (Tabelle 2). Für diese Patienten wird angestrebt, eine kürzere Radiotherapie (15 Fraktionen à 2.66 Gy), die der konventionellen Therapie von 60 Gy nicht unterlegen ist [13], mit einer Temozolomid-Therapie zu kombinieren, um auch bei älteren Patienten eine (verkürzte) Radiochemotherapie zu etablieren (NCIC CE.6 / EORTC 26062/22061 unter www.eortc.be).

Die Primärbehandlung von PZNSL sollte ohne eine Radiotherapie erfolgen [19]. Zukünftige Konzepte sollten sich mit einer weiteren Optimierung der Induktionstherapie z.B. durch die Hinzunahme von Rituximab beschäftigen. Nach Erreichen einer kompletten Remission (CR) ist auch die geeignete weitere Chemotherapie umstritten. Hier könnten Hochdosiskonzepte analog dem Freiburger Protokoll [32] mit anderen Chemotherapien z.B. dem Bonner Protokoll [33], zu dem aktuell eine Langzeitauswertung vorgelegt wurde [34], mit intraventrikulärer Therapie verglichen werden. Die Bewertung des Stellenwerts der Radiotherapie bei der Behandlung von 1-3 ZNS-Metastasen bleibt wegen der Heterogenität der

Erkrankungen weiter schwierig. Die Ergebnisse der EORTC 26002 Studie lassen sich nicht den Schluss zu, dass weiterhin jeder Patient nach einer chirurgischen oder radiochirurgischen Therapie eine Gehirnbestrahlung erhalten sollte, da positive Implikationen auf die Lebensqualität, die neurologische Funktion oder das Gesamtüberleben fehlen.

Die Nutzung molekularer Daten für Therapieentscheidungen innerhalb von Studien setzt die systematische Untersuchung von Tumorgewebe voraus. Im Nebenschluss wird dadurch eine zentrale Referenzpathologie möglich. In der NOA-04-Studie zeigten Patienten mit anaplastischen Oligodendrogliomen und anaplastischen Mischgliomen ein weitgehend identisches Ergebnis. Frühere Untersuchungen hatten eine deutlich schlechtere Prognose für Patienten mit Mischgliomen vermuten lassen. Ein Spannungsfeld im Alltag liegt in der zumeist notwendigen Therapieentscheidung vor Ort auf Basis der lokalen Histopathologie. Die Integration molekularer Marker in die WHO-Klassifizierung könnte die subjektiven Elemente der Diagnose reduzieren.

In ähnlicher Weise sind auch für die neuroradiologische Diagnostik Standardisierung von Protokollen und zentrale Referenzuntersuchungen erstrebenswert. Neben den standardisierten Basisprotokollen sollten anspruchsvollere Sequenzen (Perfusions- und Diffusions-MRT sowie MR Spektroskopie) in ausgewählten Zentren ebenfalls nach einheitlichen Protokollen eingesetzt und hinsichtlich ihres Wertes zur Beantwortung der grundlegenden klinischen Fragen (i) Tumor oder Entzündung, (ii) Tumorrezidiv oder Therapiefolge, (iii) Pseudoprogression, (iv) Pseudoregression, (v) frühzeitige Vorhersage des Therapieansprechens und (vi) des Therapieversagens untersucht werden.

Trotz enttäuschender Resultate der Rezidivtherapiestudien mit molekular definierten Therapien bei malignen Gliomen könnten diese zumindest theoretisch effektiver und

weniger toxisch sein als die traditionellen zytotoxischen Chemotherapien. Wir sehen Entwicklungspotential v.a. in der fortgesetzten Evaluierung dieser Therapien, in der verpflichtenden Implementierung von molekularen Gewebeanalysen zur *post hoc* Identifizierung ansprechender Patienten und in der Anreicherung von Prognosegruppen unterhalb der Ebene der WHO-Grade.

Literatur

1. Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, et al. The 2007 WHO classification of tumours of the central nervous system. *Acta Neuropathol* 2007; 114: 97-109
2. Kouwenhoven MCM, Gorlia T, Kros JM, et al. Molecular analysis of anaplastic oligodendroglial tumors in a prospective randomized study: A report from EORTC study 26951. *Neuro-oncol* 2009; 11: 737-746
3. Van den Bent MJ, Carpentier AF, Brandes AA, et al. Adjuvant procarbazine, lomustine, and vincristine improves progression-free survival but not overall survival in newly diagnosed anaplastic oligodendrogliomas and oligoastrocytomas: a randomized European Organisation for Research and Treatment of Cancer phase III trial. *J Clin Oncol* 2006; 24: 2715-2722
4. Van den Bent MJ, Dubbink HJ, Sanson M, et al. (2009) MGMT promoter methylation is prognostic but not predictive for outcome to adjuvant PCV chemotherapy in anaplastic oligodendroglial tumors: a report from EORTC Brain Tumor Group study 26951. *J Clin Oncol* 27:5881-5886
5. Cairncross G, Berkey B, Shaw E, et al. Phase III trial of chemotherapy plus radiotherapy compared with radiotherapy alone for pure and mixed anaplastic oligodendroglioma: Intergroup Radiation Therapy Oncology Group Trial 9402. *J Clin Oncol* 2006; 24: 2707-2714

6. Wick W, Hartmann C, Engel C, et al. for the Neurooncology Working Group (NOA) of the German Cancer Society. NOA-04 randomized phase III trial of sequential radiochemotherapy of anaplastic glioma with PCV or temozolomide. *J Clin Oncol* 2009 ; 27: 5874-5880
7. Keime-Guibert, F., O. Chinot, L. Taillandier, et al. Radiotherapy for glioblastoma in the elderly. *N Engl J Med* 2007; 356: 1527-1535
8. Meckling S, Dold O, Forsyth PAJ, Brasher P, Hagen NA. Malignant supratentorial glioma in the elderly: is radiotherapy useful? *Neurology* 1996 ;47: 901-905
9. Glantz M, Chamberlain M, Liu Q, Litofsky NS, Recht LD. Temozolomide as an alternative to irradiation for elderly patients with newly diagnosed malignant glioma. *Cancer* 2003; 97: 2262-2266
10. Wick W, Steinbach JP, Küker WM, Dichgans J, Bamberg M, Weller M. One week on/one week off: a novel active regimen of temozolomide for recurrent glioblastoma. *Neurology* 2004; 62: 2113-2115
11. Wick A, Felsberg J, Steinbach JP, et al. Efficacy and tolerability of Temozolomide in an one week on/one week off regimen in patients with recurrent glioma. *J Clin Oncol* 2007; 25: 3357-3361

12. Wick, W, Engel, C, Combs SE, et al. NOA-08 randomized phase III trial of 1-week-on/1-week-off temozolomide versus involved field radiotherapy in elderly (older than age 65) patients with newly diagnosed anaplastic astrocytoma or glioblastoma (Methusalem). J Clin Oncol 2010; 28:7s (suppl; abstr. LBA2001)
13. Roa W, Brasher PM, Bauman G, et al. Abbreviated course of radiation therapy in older patients with glioblastoma multiforme: a prospective randomized clinical trial. J Clin Oncol 2004; 22: 1583-1588
14. Malmstrom A, Grønberg BH, Stupp R, et al. Glioblastoma (GBM) in elderly patients: A randomized phase III trial comparing survival in patients treated with 6-week radiotherapy (RT) versus hypofractionated RT over 2 weeks versus temozolomide single-agent chemotherapy (TMZ). J Clin Oncol 2010; 28: 7s (suppl; abstr. LBA2002)
15. Nelson DF, Martz KL, Bnner H, et al. Non-Hodgkin's lymphoma of the brain: can high dose, large volme radation therapy improve survival? Report on a prospective trial by the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG): RTOG 8315. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1992; 23: 9-17
16. Shibamoto Y, Ogino H, Hasegawa M, et al. Results of radiation monotherapy for primary central nervous system lymphoma in the 1990s. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2005;62:809-813

17. DeAngelis LM, Seiferheld W, Schold SC, et al. Radiation Therapy Oncology Group Study 93-10. Combination chemotherapy and radiotherapy for primary central nervous system lymphoma: Radiation Therapy Oncology Group Study 93-10. *J Clin Oncol* 2002; 20: 4643-4648
18. Poortmans PM, Kluin-Nelemans HC, Haaxma-Reiche H, et al. High-dose methotrexate-based chemotherapy followed by consolidating radiotherapy in non-AIDS-related primary central nervous system lymphoma: European Organization for Research and Treatment of Cancer Lymphoma Group Phase II Trial20962. *J Clin Oncol* 2003; 21: 4483-4488
19. Thiel E, Korfel A, Martus P, et al. High-dose methotrexate with or without whole brain radiotherapy for primary CNS lymphoma (G-PCNSL-SG-1): a phase 3, randomised, non-inferiority trial. *Lancet Oncol* 2010 Oct 20. [Epub ahead of print]
20. Kocher M, Soffiatti R, Abacioglu U, et al. for the EORTC Radiation Oncology and Brain Tumor Groups. Adjuvant Whole Brain Radiotherapy versus Observation after Radiosurgery or Surgical Resection of 1-3 Cerebral Metastases –Results of the EORTC 22952-26001 Study. *J Clin Oncol* akzeptiert
21. Griffin CA, Burger P, Morsberger L, et al. Identification of der(1;19)(q10;p10) in five oligodendrogliomas suggests mechanism of concurrent 1p and 19q loss. *J Neuropathol Exp Neurol* 2006; 65: 988-994

22. Jenkins RB, Blair H, Ballman KV, et al. A t(1;19)(q10;p10) mediates the combined deletions of 1p and 19q and predicts a better prognosis of patients with oligodendroglioma. *Cancer Res* 2006; 66: 9852-9861
23. Weller M, Berger H, Hartmann C, et al. for the German Glioma Network Combined 1p/19q loss in oligodendroglial tumors: predictive or prognostic biomarker? *Clin Cancer Res* 2007; 13: 6933-6937
24. Noushmehr H, Weisenberger DJ, Diefes K et al. Identification of a CpG island methylator phenotype that defines a distinct subgroup of glioma. *Cancer Cell* 2010; 17: 510-522
25. Hartmann C, Hentschel B, Wick W, et al. Patients with IDH1 wild type anaplastic astrocytomas exhibit worse prognosis than IDH1-mutated glioblastomas, and IDH1 mutation status accounts for the unfavorable prognostic effect of higher age: implications for classification of gliomas. *Acta Neuropathol* 2010; 120: 707-718
26. Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ, et al. on behalf of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Brain Tumor and Radiotherapy Groups and National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group (NCIC CTG) Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *N Engl J Med* 2005; 352: 987-996
27. Stupp R, Hegi ME, Mason WP et al. Effects of radiotherapy with concomitant and adjuvant temozolomide versus radiotherapy alone on survival in glioblastoma in

a randomised phase III study: 5-year analysis of the EORTC-NCIC trial. *Lancet Oncol* 2009; 10: 459-466

28. Hegi ME, Diserens A-C, Gorlia T, et al. *MGMT* gene silencing and benefit from temozolomide in glioblastoma. *N Engl J Med* 2005; 352: 997-1003

29. Herrlinger U, Rieger J, Koch D, et al. UKT-03 phase II trial of CCNU plus temozolomide chemotherapy in addition to radiotherapy in newly diagnosed glioblastoma. *J Clin Oncol* 2006; 24: 4412-4417

30. Glas M, Hapold C, Rieger J, et al. Long-term survival of glioblastoma patients treated with radiotherapy and lomustine plus temozolomide. *J Clin Oncol* 2009; 27: 1257-61

31. Weiler M, Hartmann C, Wiewrodt D, et al. Phase II trial of radiochemotherapy with daily concomitant and adjuvant intensified (one week on / one week off) temozolomide plus indomethacin in newly diagnosed glioblastoma: UKT-05. *Int J Rad Biol Phys* 2010; 77: 670-676

32. Illerhaus G, Marks R, Ihorst G, et al. High-dose chemotherapy with autologous stem-cell transplantation and hyperfractionated radiotherapy as first-line treatment of primary CNS lymphoma. *J Clin Oncol* 2006; 24: 3865-3870

33. Pels H, Schmidt-Wolf IG, Glasmacher A, et al. Primary central nervous system lymphoma: results of a pilot and phase II study of systemic and intraventricular chemotherapy with deferred radiotherapy. J Clin Oncol 2003; 21: 4489-4495

34. Jürgens A, Pels H, Rogowski S, et al. Long-term survival with favorable cognitive outcome after chemotherapy in primary central nervous system lymphoma. Ann Neurol 2010; 67: 182-189

Tabellen

Tab. 1. Effektivität der Studientherapie im Hinblick auf das progressionsfreie (PFÜ) und das Gesamtüberleben (GÜ) von Patienten mit anaplastischen oligodendroglialen Tumoren (Oligodendrogliom und Oligoastrozytom) in den Studien von RTOG, EORTC und NOA.

| Medianes PFÜ | RT | PCV + RT |
|---------------------|------------------|-----------------------------|
| RTOG 94-02 [5] | 20.4 [15.6-28.8] | 31.2 [22.8-49.2] |
| EORTC 26951 [3] | 13.0 [9.2-19.4] | 23.0 [17.6-43.8] |
| | | PCV oder Temozolomid |
| NOA-04 [6] | 52.1 [36.4-n.r.] | 52.7 [33.9-n.r.] |
| Medianes GÜ | | PCV + RT |
| RTOG 94-02 [5] | 56.4 [40.8-68.4] | 58.8 [39.6-86.4] |
| EORTC 26951 [3] | 30.6 [21.9-45.3] | 40.3 [28.7-68.2] |
| | | PCV oder Temozolomid |
| NOA-04 [6] | 84+ | 84+ |

Tab. 2. Patientencharakteristika und Effektivitätsdaten der NOA-08 Studie (gemäß [12])

| ITT Population (n=373 Patienten) | Radiotherapie (n=178 Patienten) | Temozolomid (n=193 Patienten) |
|--|--|--------------------------------------|
| Alter, Median (Spannbreite) | 71 (65-82) | 72 (65-84) |
| Karnofsky Performance Status, Median (Spannbreite) | 80 (60-100) | |
| Mini Mental Status, Median (Spannbreite) | 27/30 (13-30) | 27 (9-30) |
| Histologie | | |
| Anaplastisches Astrozytom, n (%) | 23 (13) | 17(9) |
| Glioblastom, n (%) | 155 (87) | 178(91) |
| Ausmaß der Resektion | | |
| Biopsie, n (%) | 65 (36.5) | 80 (41) |
| Inkomplette Resektion (MRI), n (%) | 62 (34.8) | 61 (31.3) |
| Komplette Resektion (MRI), n (%) | 51 (28.6) | 53 (27.2) |
| Medianes GÜ (95% KI), Tage | 293 (249-342) | 245 (211-289) |
| Anteil der nach 12 Monaten lebenden Patienten (%) | 38 | 31 |

Abkürzungen: Gesamtüberleben, GÜ; intention to treat, ITT; Konfidenzintervall, KI;

Magnetresonanztomographie, MRT

Tab. 3. Progressionsfreis und gesamtüberleben der G-PCNSL-SG-1 *per protocol*

Population (gemäß [19])

| <i>per protocol</i> Population (n=318 Patienten) | + WBRT (n= 154) | -WBRT (n=164) |
|---|------------------------|----------------------|
| Alter, Median (Spannbreite) | 61 (53-68) | |
| < 60 Jahre | 140 (44%) | |
| ≥ 60 Jahre | 178 (56%) | |
| Karnofsky Performance Status, Median (Spannbreite) | 80 (60-90) | |
| Histologie, n | | |
| Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom | 273 (86%) | |
| T-Zell non-Hodgkin Lymphom | 12 (4%) | |
| anderes B-Zell non-Hodgkin Lymphom | 10 (3%) | |
| Keine Spezifizierung | 23 (7%) | |
| Medianes GÜ (95% KI), Monate | 32,4 (25,8 – 39,0) | 37,1 (27,5 – 46,7) |
| Progressionsfreies Überleben (95% KI) | 18,3 (11,6 – 25,0) | 11,9 (7,3 – 16,5) |

Abkürzungen: Gesamtüberleben, GÜ; Konfidenzintervall, KI; Ganzhirnradiotherapie,

WBRT

Legenden zu den Abbildungen

Abb. 1. Das Deutsche Gliomnetzwerk schlägt eine Revision der WHO Klassifizierung der Hirntumore vor, in welcher erstmals ein molekularer Parameter für die Gradierung genutzt wird [25].

Abb. 2. EORTC 26081-22086: Transatlantische Multistudiengruppen-Phase-III-Studie zur Strahlentherapie im Vergleich mit Temozolomid *versus* Strahlentherapie mit begleitendem und erhaltendem Temozolomid bei Patienten mit anaplastischem Gliom mit 1p/19q-Kodeletion (oberer Teil der Abb.). EORTC 26053/22054: Phase III Studie zu begleitender und erhaltender Temozolomid Chemotherapie bei anaplastischen Gliomen ohne 1p/19q Ko-Deletion (unterer Teil der Abb.).

Abb. 3. Differenzierung der Studien gemäß MGMT, dem wichtigsten prädiktiven molekularen Parameter bei Glioblastomen oder *post hoc* Analyse bei fehlender Differenzierung vor Studieneinschluß.

Abb. 4. Flussdiagramm der wichtigsten aktuell abgeschlossenen Studien der NOA.
(a) NOA-04 Studie . (b) NOA-08 Studie (Abkürzungen: PD, progrediente Erkrankung). (c) G-PCNSL-SG1 Studie (Abkürzungen: CR, komplette Remission; HDMTX, Hochdosis-Methotrexat; Ifo, Ifosfamid; R, Randomisierung; WBRT, Ganzhirnradiotherapie).

Mögliche Revision der *World Health Organization* (WHO) Klassifizierung der Hirntumore



Abb. 1

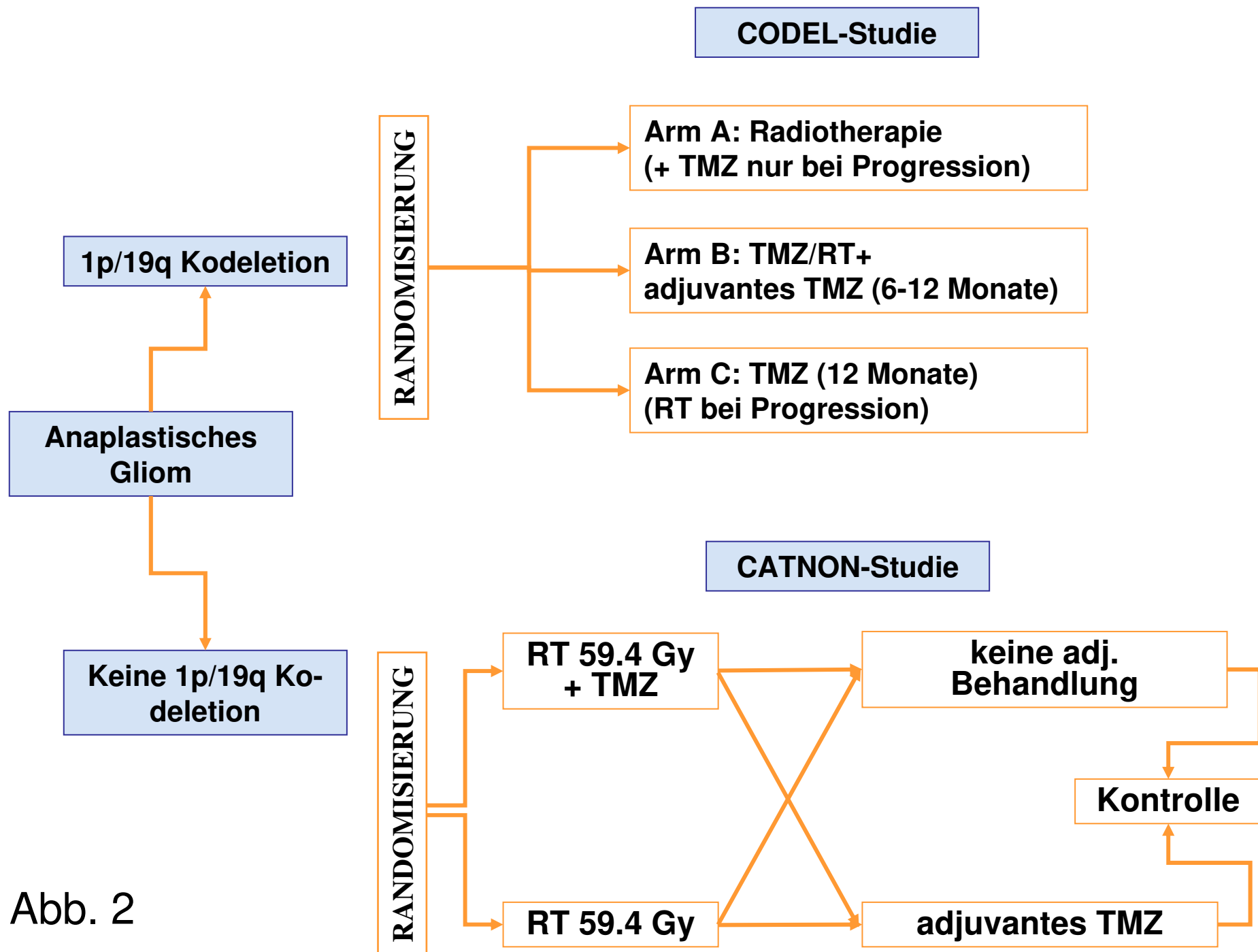


Abb. 2

Optionen für neue Glioblastomstudien

MGMT methyliert.: RT+TMZ *versus* RT+TMZ+x

MGMT unmethyliert.: RT+TMZ *versus* RT+x

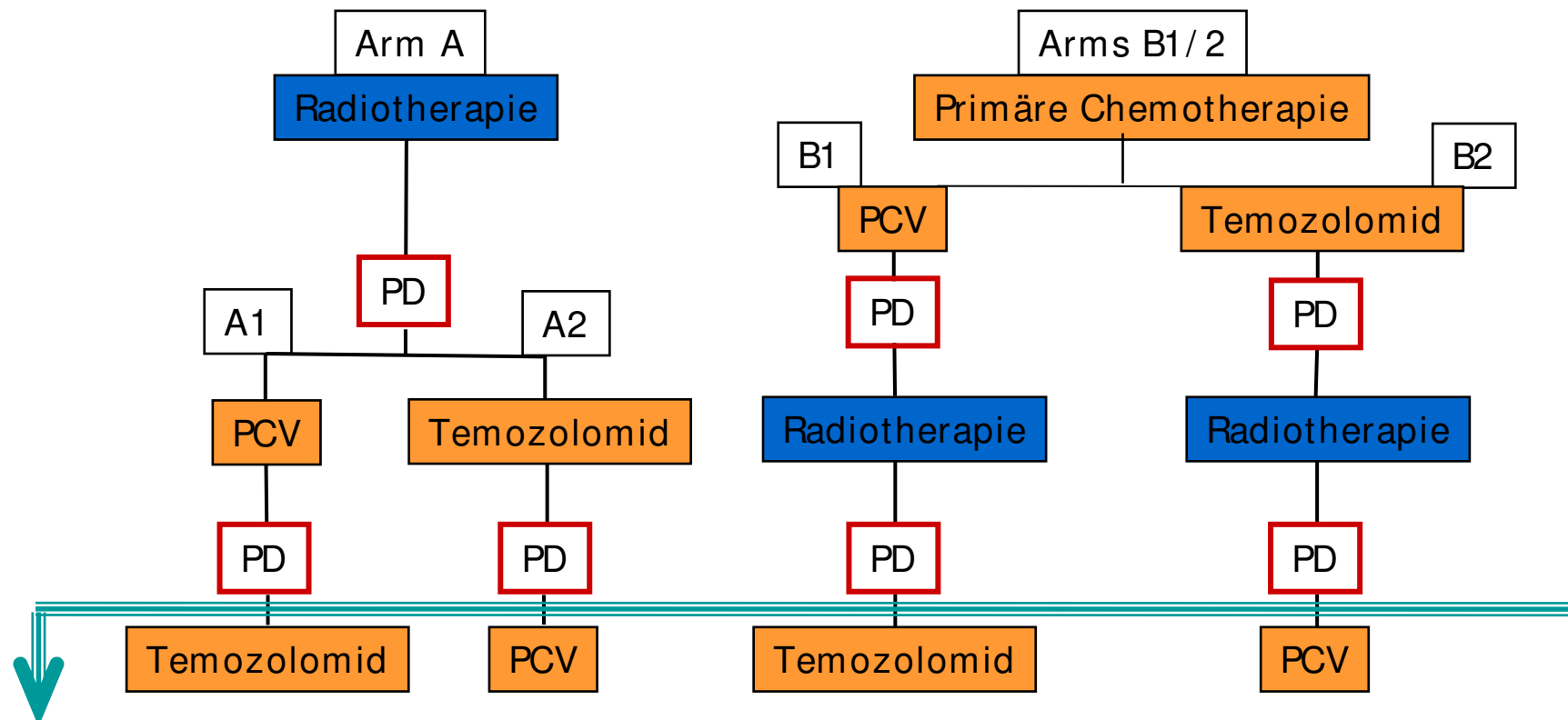
MGMT-meth. + unmeth: RT+TMZ *vs* RT+TMZ+x

Flussdiagramm: NOA-04 Studie (gemäß [6])

Randomisierte Phase III Studie der sequentiellen Radiochemotherapie mit PCV oder Temozolomid bei WHO Grad III oligoastrozytären Tumoren

Resektion oder Biopsie

Referenzhistologie: anaplastisches Oligodendrogliom, Oligoastrozytom, Astrozytom

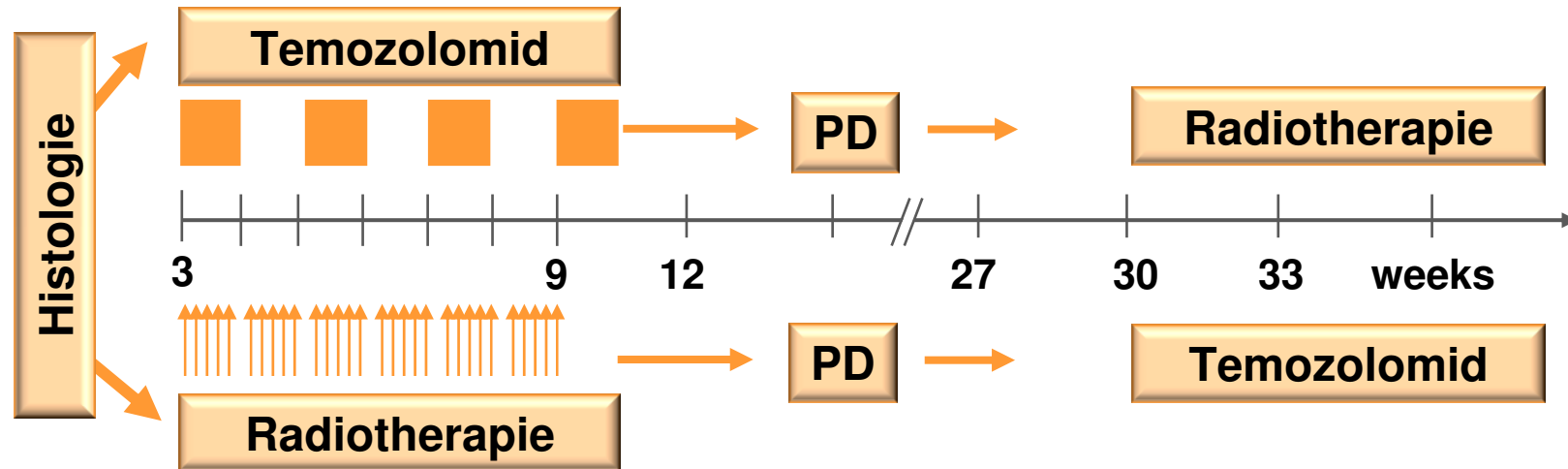


Primärer Endpunkt: Zeit bis zum Therapieversagen (ZTV)

Definiert als Progression nach der Radiotherapie und einer Chemotherapie in freier Sequenz, oder jederzeit zuvor, wenn keine weitere Therapie gegeben werden kann

Abb. 4a

Flussdiagramm: NOA-08 Studie (gemäß [12])



■ **Temozolomid** 100 mg/m² po/Tag über 7 Tage alle 14 Tage bis zum Therapieversagen, angepasst in 25-mg Schritten

↑↑↑↑↑ **Fokale Radiotherapie** werktätlich — 30 x 1.8-2 Gy bis 54–60 Gy



Abb. 4b

Flussdiagramm: G-PCNSL-SG1 Studie (gemäß [19])

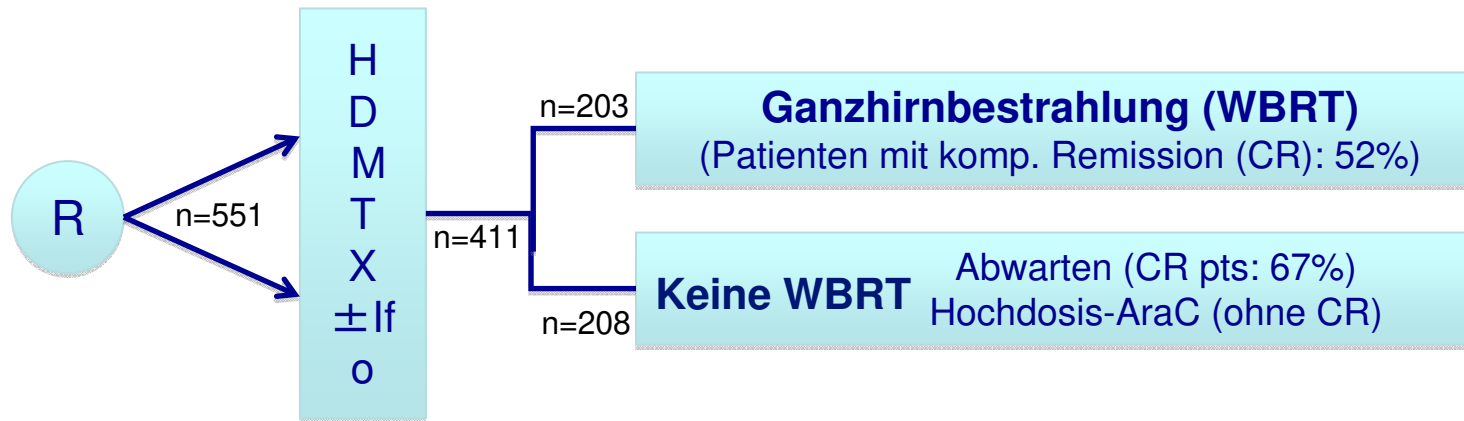


Abb. 4c